

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968

No 3

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

ECHAWNI Mohamed

né le 15 octobre 1940 à Fès (Maroc)

Interne du Centre Hospitalier Louis Pasteur Colmar

Contribution à l'étude des rapports entre
l'hémochromatose idiopathique familiale et
le cancer primitif du foie

Président: Mr H. METZGER, Professeur.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553609_0011

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968

No 3

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

ECHAWNI Mohamed

né le 15 octobre 1940 à Fès (Maroc)

Interne du Centre Hospitalier Louis Pasteur Colmar

Contribution à l'étude des rapports entre
l'hémochromatose idiopathique familiale et
le cancer primitif du foie

Président: Mr H. METZGER, Professeur.

Doyen	MM. CLAVERT Jean
Doyens honoraires	CALLOT Jacques
	FONTAINE René
Assesseur	CALLOT Jacques

PROFESSEURS TITULAIRES

MM. ARON Claude	Histologie
BASSET André	Clinique Dermatologique
BUCK Paul	Chirurgie Infantile
CALLOT Jacques	Parasitologie
CHAMBRON Jacques	Physique Biologique
CHAUMONT André	Médecine Légale et Sociale
CLAVERT Jean	Embryologie
FONTAINE René	Clinique Chirurgicale A
GANDAR Robert	Clinique Gynécologique
GREINER Georges	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
GROS Charles	Electro-radiologie
JUNG Adolphe	Chaire de Pathologie et Clinique Séméiologique Chirurgicales
KAMMERER Théophile	Clinique Psychiatrique
KAYSER Charles	Physiologie
KLEIN Marc	Biologie Médicale
KORITKE Jean-Georges	Anatomie Normale
LE GAL Yvon	Anatomie Pathologique
MANDEL Paul	Chimie Biologique
METZ Bernard	Physiologie Appliquée
METZGER Henri	Thérapeutique
MINCK Raymond	Chaire de Bactériologie, Virologie, Immunologie Générale.
NORDMANN Jean	Clinique Ophtalmologique
OUDET Pierre	Pneumo-Phtisiologie
SACREZ Robert	Pédiatrie et Puériculture
STAHL Jules	Clinique Médicale B
STEPHAN Frédéric	Pathologie Expérimentale
THIEBAUT François	Clinique Neurologique
VEDRINE Jean	Stomatologie
WAITZ Robert	Hématologie
WARTER Julien	Clinique Médicale A
WEISS Alfred	Clinique Chirurgicale B
N...	Hydrologie
N...	Hygiène
N...	Pharmacologie et Médecine Expérimentale.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BRONNER Albert	Clinique Ophtalmologique
MARESCAUX Jean	Histologie
MARX Charles	Physiologie
MAYER Georges	Hématologie
ROHMER Francis	Clinique Neurologique
SEROR Joseph	Pathologie Chirurgicale
WINCKLER Georges	Anatomie.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BATZENSCHLAGER André	Anatomie Pathologique
BOLLACK Claude	Clinique Chirurgicale A
BURGHARD Guy	Pneumo-Phtisiologie
DORNER Marc	Clinique Médicale B
KARLI Pierre	Biologie Médicale
KIRN André	Hygiène
LAVILLAUREIX Jean	Bactériologie
MANTZ Jean-Marie	Clinique Médicale A
MARCOUX François	Médecine Légale
MULLER Pierre	Gynécologie et Obstétrique
WITZ Jean-Paul	Clinique Chirurgicale B.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. ADLOFF Michel	Clinique Chirurgicale B
APROSIO Norbert	Anatomie
ASCH Léopold	Clinique Médicale A
BLOCH Roger	Pharmacologie
BOCKEL René	Clinique Médicale B
BRINI Alfred	Clinique Ophtalmologique
CHAMBON Pierre	Chimie Biologique
EBTINGER René	Clinique Psychiatrique
FINCKER Louis	Clinique Médicale B
GAUTHIER-LAFAYE Pierre	Département d'Anesthésiologie
GRENIER Jacques	Clinique Chirurgicale B
HERAN Jacques	Pathologie Expérimentale
ISCH François	Clinique Neurologique
ISRAEL Lucien	Clinique Psychiatrique
JAHN Henri	Clinique Médicale B
JUIF Jean	Pédiatrie et Puériculture
KEILING Roger	Electro-Radiologie
KELLER Bernard	Gynécologie et Obstétrique (Maternité)
KEMPF François	Electro-Radiologie (Clinique Médicale A)
KEMPF Yvan	Pathologie Chirurgicale (Hôp. Stéphanie)
KIENY René	Clinique Chirurgicale A
KREMER Michel	Parasitologie
LANG Gabriel	Clinique Chirurgicale A
LEVY Jean-Marc	Pédiatrie et Puériculture
MALEVILLE Jean	Clinique Dermatologique
Mme MAYER Simone	Hématologie
MM. PHILIPPE Emile	Anatomie Pathologique
ROEGEL Emile	Pneumo-Phtisiologie
SACREZ André	Clinique Médicale A
SCHAFF Georges	Physiologie
SCHNEEGANS Ernest	Pédiatrie et Puériculture
SCHWINGT Eugène	Clinique Chirurgicale B
SCHWARTZ Jean	Pharmacologie
SIBILLY Abel	Clinique Chirurgicale A
VERGNES René	Physique Biologique
VINCENDON Guy	Chimie Biologique
WACKENHEIM Auguste	Electro-Radiologie (Clinique Neurologique)
WALTER Jean-Pierre	Electro-Radiologie
WARTER Jean-Pierre	Electro-Radiologie
WEILL Jean-Pierre	Clinique Médicale A
WILLARD Daniel	Pédiatrie et Puériculture.

PROFESSEURS ASSOCIES

MM. JURKOWIC Vilo	Hématologie
PHILIPPIDES Demètre	Clinique Neurologique

A G R E G E S

MM. CHAMPY Maxime	Stomatologie
FRANK Robert	Stomatologie
KLOTZ Gilbert	O.R.L.
MEHL Jacques	Médecine Légale.

AGREGES LIBRES

MM. BEYER Paul	MM. KUHLMANN Daniel
FORSTER Emile	KUNTZMANN Jean
HOLLENDER Louis	MULLER Jean-Nicolas
	VOEGTLIN Raymond.

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. le Professeur VEDRINE Jean

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MATHIS	MM. SINGER
MOISE	TISSIER

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. KIEHL Gilbert

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARON Max	MM. ROHMER Paul
BURGER Paul	SCHMID Frédéric
BENOIT Jacques	THIODET Jean
ROEDERER Jean	VINTEMBERGER Pierre.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les imputer.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants, l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A MA FEMME, A MA FILLE

Avec toute mon affection.

A MA MERE, A LA MEMOIRE DE MON PERE

A qui je dois tout.

A MES FRERES ET SOEURS,

A TOUTE MA FAMILLE ET

A MA BELLE-FAMILLE.

A MES AMIS,

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. METZGER

Nous le remercions de l'accueil cordial
qu'il nous a réservé et de l'honneur
qu'il nous fait en acceptant de juger
notre travail.

Qu'il soit assuré de notre reconnaissance
et de nos sentiments dévoués.

AUX MEMBRES DU JURY

En remerciement de l'honneur qu'ils
nous font en acceptant avec bienveillance
d'être nos juges.

Respectueux hommages.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J.WARTER
DIRECTEUR DE LA CLINIQUE MEDICALE A

En remerciement pour les connaissances
médicales que nous avons acquises et que
nous continuons à acquérir dans ses
Services.

Qu'il trouve ici l'expression de notre
respect et de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J.P.WEILL

L'enthousiasme qu'il apporte dans son
enseignement nous est un encouragement
précieux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P.BARTHELME
MEDECIN-CHEF DU SERVICE DE MEDECINE
CENTRE HOSPITALIER L.PASTEUR A COLMAR

Il a bien voulu nous accueillir dans
son Service.

Qu'il soit assuré de notre respect et
de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.BARTHELME
MEDECIN-CHEF DE SERVICE AU SERVICE DE MEDECINE
CENTRE HOSPITALIER L.PASTEUR A COLMAR.

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et qui nous a guidé par ses conseils éclairés.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance pour l'accueil cordial qu'il nous a réservé et nos vifs remerciements pour les connaissances médicales que nous avons pu acquérir auprès de lui.

Qu'il soit assuré de notre gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR FLORANGE

MEDECIN-CHEF DU SERVICE D'ANATOMIE-PATHOLOGIQUE
CENTRE HOSPITALIER L.PASTEUR A COLMAR.

Nous le remercions pour les indications qu'il
a bien voulu nous donner pour notre étude
anatomo-pathologique.

A MADEMOISELLE S.ROGER

MEDECIN-CHEF DE SERVICE AU SERVICE DE MEDECINE
CENTRE HOSPITALIER L.PASTEUR A COLMAR.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.L.WIEDERKEHR

MEDECIN-CHEF DE SERVICE AU SERVICE DE MEDECINE
CENTRE HOSPITALIER L.PASTEUR A COLMAR

Nous les remercions pour l'intérêt bienveillant
qu'ils ont bien voulu nous témoigner, de leur
aide et conseils par lesquels ils ont facilité
notre travail quotidien, durant notre séjour de
trois ans au Service de Médecine.

A MONSIEUR LE DOCTEUR Ch.WAECKEL
MEDECIN-CHEF AU SERVICE DE RADIOLOGIE
CENTRE HOSPITALIER L.PASTEUR A COLMAR

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.P. DREYER
MEDECIN-CHEF AU SERVICE DE RADIOLOGIE
CENTRE HOSPITALIER L.PASTEUR A COLMAR

En remerciement pour leur accueil cordial
et les connaissances médicales que nous
acquérons auprès d'eux.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES RAPPORTS ENTRE
L'HEMOCHROMATOSE IDIOPATHIQUE FAMILIALE ET LE CANCER PRIMITIF DU FOIE

(A PROPOS D'UN CAS)

INTRODUCTION

Si les rapports du cancer primitif du foie avec la cirrhose commune ont été largement envisagés par un certain nombre d'auteurs modernes, depuis que le problème a été soulevé par SABOURIN, en 1881, l'étude des relations entre ces néoplasmes et la forme si particulière de cirrhose qu'est l'hémochromatose n'est retrouvée, dans la littérature française du moins, que dans un nombre très limité de publications.

C'est pourtant en France que fut rapportée la première observation d'association de ces deux affections par LETULLE, en 1897. NINARD, en 1950, lui consacra un important paragraphe dans sa monographie sur les tumeurs du foie.

Ce sujet présente cependant un intérêt certain par les divers problèmes étiologiques, cliniques et anatomo-pathologiques qu'il offre à discuter.

La littérature anglo-saxonne donne l'impression, à cet égard, de se montrer infiniment plus riche. Cette divergence s'explique en réalité par une conception différente de l'entité d'hémochromatose, qui comprend pour les anglos-saxons, les cirrhoses pigmentées avec tatouage hemosidérique du foie, sans pigmentation cutanée ni syndrome endocrinien.

Nous reportant au travail de WARREN et DRAKE, qui rapportent six cas d'hémochromatose compliquée de cancer, nous avons eu la surprise de voir que ces auteurs se contentaient pour admettre ce diagnostic, d'une surcharge discrète des cellules hépatiques en hemosidérine, et d'une fibrose périportale à minima, parfois seulement aux alentours de la tumeur.

Sur les cinq cas d'hémochromatose de STAUFFER, BUTT & DOCKERTY, quatre ont été diagnostiqués sur la foi de la seule biopsie hépatique.

Le travail consacré par ORCEL à l'étude anatomique des cancers primitifs du foie, fait ressortir à l'évidence le danger de cette méthode. ORCEL insiste sur le fait que les nodules péricarcinomaux sont souvent le siège d'une infiltration ferrique parfois très importante, en effet les cancers du foie sont sujets à des remaniements secondaires parmi lesquels des phénomènes hémorragiques dont la résorption explique cette hémossiderose locale péricarcinomaux.

La conception uniciste des hémochromatoses, répandue chez les anglo-saxons, modifie complètement le problème de l'association hémochromatose-cancer du foie. Dans le travail de MAC DONALD, nous voyons l'auteur donner toute une série d'arguments contre la théorie congénitale émise par SHELDON, mettre en premier plan le rôle étiologique des facteurs nutritionnels et de l'alcoolisme, et n'admettre de ce fait que l'existence des hémochromatoses secondaires.

L'individualité de l'hémochromatose idiopathique familiale est actuellement un fait établi en France, l'existence de l'hémochromatose secondaire aux cirrhoses éthyliques, sans être contestée, a perdu du terrain. DUBARRY estime leur fréquence très faible ; KLEPPING et coll., dans 50 % des observations d'hémochromatoses apparemment secondaires étudiées, ont mis en évidence des troubles familiaux du métabolisme du fer.

Nous voulons ici considérer les cas d'hémochromatose idiopathique familiale uniquement, les statistiques qui ne font pas état de cette distinction ne sauraient avoir de signification : en effet, on risque de compter au nombre des cancers sur hémochromatose, ce qui pourrait tout aussi bien être attribué au groupe des adéno-cancers sur cirrhose alcoolique.

Nous avons trouvé 16 cas d'association hémochromatose idiopathique - cancer primitif du foie cités dans la littérature française ; ces cas ne font pas tous l'objet de publications documentées et en fait, l'essentiel de l'apport des auteurs français à ce sujet est constitué par sept publications réunissant neuf cas : GRENIER et ISIDOR en 1956 ; RAUBER en 1957 ; GUICHARD et TOMMASI en 1958 ; CACHIN, PERCOLA et VERON en 1960 ; LEGENDRE en 1962 ; VACHON et coll. en 1963 et enfin trois cas d'ANDRE et CHEVREL en 1967.

Nous avons volontairement éliminé les cas où il s'agissait de cirrhose pigmentée.

Après avoir rapporté notre observation personnelle, nous essayerons de faire une étude comparative des cas colligés et dont la documentation est suffisante, ce qui nous permettra de passer en revue les différents aspects anatomiques, cliniques, biologiques et pathogéniques soulevés par cette association.

Afin d'éviter toute confusion dans la terminologie, précisons que nous utiliserons le terme de "cirrhose pigmentée" pour désigner un aspect anatomique du foie associant une cirrhose à une surcharge ferrique ; que les termes de "cirrhose bronzée", "cirrhose pigmentaire" et "hémochromatose" sont synonymes et se définissent comme une entité anatomique associant une surcharge ferrique polyviscérale à des lésions de sclérose également diffuses, mais particulièrement nettes au niveau du foie.

OBSERVATION PERSONNELLE

Monsieur Alphonse S..., 50 ans, est vu en consultation le 19.10.1964. Il présente manifestement une pigmentation bronzée, marquée des téguments, pigmentation prédominant au niveau des parties découvertes. Le fond de teint présente un aspect gris, luisant à éclat métallique. Monsieur S... ne s'est apparemment jamais inquiété de cette pigmentation qui remonterait à de nombreuses années. L'interrogatoire nous apprend que sa mère était très pigmentée, qu'elle souffrait de troubles hépatiques, qu'elle est décédée en 1952, à l'âge de 72 ans. Le père était décédé d'un cancer de l'estomac.

Le malade aurait présenté une hépatite virale en 1944. Aucun antécédent n'est relevé par ailleurs. Il n'existe en particulier aucun antécédent éthylique. Il est marié et père d'une fille.

Il se plaint d'une asthénie physique augmentant à l'effort, plus marquée en fin de journée, et cela depuis environ une quinzaine d'années. Asthénie sexuelle également avec diminution de la libido apparue progressivement depuis plusieurs années, de frilosité, de polydipsie.

Depuis 1945, il ressent périodiquement des pesanteurs parfois douloureuses, de l'hypochondre droit, accompagnées d'état nauséux, parfois d'épisodes de vomissements bilieux. Ces pesanteurs et algies étant déclenchées le plus souvent par des écarts alimentaires. Les urines seraient alors plus troubles et foncées.

L'examen clinique, outre l'hyperpigmentation cutanée importante révèle une hépatomégalie globale de 2 à 3 travers de doigts, non sensible, de surface lisse régulière. Il n'existe ni ictère, ni subictère, pas d'avantage d'ascite, de circulation collatérale ou de splénomégalie. Le coeur est cliniquement normal, la tension artérielle à 14/8.

Examens complémentaires (Tableau I)

1) Biologie hépatique :

Mac Lagan (Thymol) 6.U

Hanger (céphaline - cholestérol) Ø

Gros 2,2 ml

Cholestérol total 2,30 o/oo.

2) Métabolisme du fer : sidérémie 351 gammas %.

Saturation de la sidérophiline (technique de Drefus-Shapira) :

capacité totale : 387 gammas (N : 400 $\pm$ 200).

coefficient de saturation : 90 % (N. : 22 à 50 %).

3) Métabolisme des hydrates de carbone :

Glycémie : 1,04 o/oo

Hyperglycémie provoquée : 1,04 o/oo - 1,94 o/oo - 2 o/oo - 1,86 o/oo

Glycosurie : Ø

Surface du triangle : 0,96

Durée de l'épreuve : 2 heures.

4) Hématocrite veineuse : 48

Chlore : 101 mEq - Sodium 142 mEq - Potassium : 5,18 mEq.

5) Dosages hormonaux : 17 cétostéroïdes 19 mgr/24 heures

17 OH cs 5,1 mgr/24 heures.

TABLEAU I

(Alphonse S..., 50 ans).

	Septembre 1964	Janvier 1966	Avril 1966
Mac Lagan	6° V	1 u. M.L.	1,5 u.M.L.
Hanger	Ø	Ø	++
Gros	2,2 ml	1,8 cc SH	1,4 cc sH
Cholestérol total	2,30 g o/oo		1,44 g o/oo
Fer sérique	351 gammas %	202 gammas % 240 g %	162 gammas %
Coefficient Saturation	90 %	79 %	73 %
Epreuve de M. Labbé	1,04-1,94-2 o/oo 1,86 o/oo	1,19-1,58-1,80 1,60-1,11 o/oo	
Prothrombine		41 %	48 % - 36 %
Phosphatases alcalines		2 u.B.	
Protéines		66 o/oo	70 o/oo
Albumine		58 o/oo	45 o/oo
a1 globuline		6 %	5 %
a2 globuline		8 %	9 %
Bêta globuline		10 %	9 %
Gamma globuline		18 %	31 %
Chlore	101 mEq		97 mEq
Sodium	142 mEq		137 mEq
Potassium	5,1 mEq		3,6 mEq

6) Métabolisme de base : + 9,3 %.

L'examen clinique et les résultats des investigations complémentaires permettaient de poser le diagnostic d'hémochromatose idiopathique familiale.

En effet, la mère, très pigmentée, présentait des troubles hépatiques, une soeur était atteinte de la même affection et deux frères du malade, examinés l'un en 1965 et l'autre en 1966, présentent également des troubles de la pigmentation cutanée, quoique moins marqués (Tableau II).

L'état général du malade demeure satisfaisant durant l'année 1965. Il observe un régime pauvre en fer, se faisant suivre par son médecin traitant habituel.

Il nous est adressé le 17.1.1966 pour baisse de l'état général, nausées, vomissements bilieux, se plaignant de pesanteur de l'hypochondre droit avec anorexie et asthénie.

Le teint est terreux, la température normale, la tension artérielle à 16/10. L'examen objective une hépatomégalie régulière plus accentuée cependant qu'en octobre 1964. Le foie déborde en effet largement le rebord costal d'un travers de main. La palpation de l'hypochondre droit éveille une légère sensibilité. Il existe un discret ballonnement mais pas d'ascite.

Examens complémentaires

Urines : Albumine $\emptyset$; Sucre $\emptyset$; Sédiment $\emptyset$: Sels biliaires + ; Pigments biliaires +.

TABLEAU II

	Alphonse S.... 50 ans	François S.... 43 ans	Henri S.... 48 ans
Mac Lagan	6° V	5° V	1 u.m.L.
Hanger	∅	∅	∅
Gros	2,2 ml	2,7 ml	2,5 cc SH
Cholestérol total	2,30 g o/oo	2,39 g o/oo	2,57 g o/oo
Fer sérique	351 gammas %	234 gammas %	185 gammas % 235 "
Saturation de la sidérophiline Capacité totale.	387 gammas %	588 gammas % (N.400 ± 200)	
Coefficient saturation	90 %	39 % (N 22 à 50 %)	78 % - 77 %
Hyperglycémie provoquée	1,04 - 1,94 2 ‰ - 1,86 ‰	1 ‰ - 2,42 ‰ 2,54 ‰ - 1,58 ‰	0,87 ‰ - 1,54 ‰ 1,50 ‰ - 0,60 ‰
Durée de l'épreuve	2 heures	1 heure 50	1 heure 50
Elévation Mx de la glycémie	0,96	1,54	0,67
Surface du triangle de M. Labbé	0,96	1,4	0,50

Sang : 17 céstostéroïdes 4,4 mg/24 h., 17 OH cs 2,25 mg/24 h.
 Hémoglobine 85 %, globules rouges 4.600.000, globules blancs 4.000.
 Formule : normale.
 Azotémie : 0,32 g o/oo - B.W. Ø - Vitesse de sédimentation 10/26.
 Glycémie : 1,05 o/oo
 Chlore : 105 mEq - Sodium : 146 mEq - Potassium : 4,1 mEq.
 Prothrombine : 41 %
 Bilirubine 8 g o/oo
 Tests hépatiques : Hanger Ø - Mac Lagan 1 u. - Hayem 1,8 cc sH.
 Phosphatases alcalines : 2 u.B.
 Transaminases S.G.P.T. : 27 u.
 Electrophorèse des protéines : normale.
 Protéines totales : 66 g o/oo
 Albumine : 58 %
 a1 globuline : 6 %
 a2 globuline : 8 %
 b " : 10 %
 g " : 18 %
 Fer sérique : 202 gammas %
 240 gammas %
 Coefficient de saturation de la sidérophiline : 79 %.
 Hyperglycémie provoquée : 1,19 g o/oo - 1,58 - 180 - 1,60 - 1,11 g o/oo.
 Flèche d'hyperglycémie : 0,61
 Durée de l'épreuve : 2 heures 30.
 Surface du triangle : 0,70.
 Tubage duodéal : Bile A.B.C. pas de parasites.
 Culture sur milieux usuels stérile.
 Electrocardiogramme : le tracé s'inscrit dans les limites normales.
 Thorax : surcharge fibro-crétacée des deux régions hilaires. Transparence normale par ailleurs. Coeur s.p. - Aorte déroulée.

Vésicule : pas de calcul visible dans la projection vésiculaire.

Le bilan complémentaire, outre une augmentation du fer sérique à 202 gammas % avec coefficient de saturation de la sidérophiline à 79 % confirme l'existence d'un état paradiabétique. Les tests hépatiques ne sont pas altérés et le bilan biologique hépatique se révèle sensiblement normal, exception faite d'un taux de prothrombine abaissé à 41 %. Outre un régime pauvre en fer, le malade est soumis à un traitement par desferrioxamine. Le taux du fer urinaire passe de 123 gammas/24 heures à 2431 gammas.

Le taux de la sidérémie reste élevée à 240 gammas. Le traitement est bien toléré et l'on note parallèlement une nette amélioration de l'état général. Poids 72 kgs. La vitesse de sédimentation est à 12/24. La pesanteur douloureuse du flanc droit régresse, de même qu'anorexie et vomissements.

Le 12.2.1966 M. S... quitte le Service. Il est réadmis le 25.4.1966, se plaignant depuis une quinzaine de jours d'une baisse importante de l'état général avec fatigabilité extrême, de troubles du transit. Depuis une semaine, augmentation rapide de volume de l'abdomen avec apparition d'ascite, oligurie et cruralgies droites.

Exception faite de l'ascite, l'examen clinique est superposable à celui de janvier 1966. La pigmentation paraît atténuée, il n'existe aucun signe d'ictère.

Au point de vue biologique :

Les tests hépatiques sont altérés :

Hanger ++ - Hayem : 1,4 cc sH

Prothrombine : 48 %

Bilirubine totale : 10,6 mg c/oo.

Bilirubine conjuguée : 5,32 mg o/oo

Bilirubine libre : 5,28 mg o/oo

Electrophorèse des protéines : hypoalbuminémie à 45 %. Elévation des gammas-globulines à 31 %.

Fer sérique : 162 gammas %

Coefficient de saturation de la sidérophiline : 73 %

La ponction d'ascite permet de retirer 1,800 l de liquide séro-fibrineux, citrin. Rivalta Ø - Albumine 20 g o/oo - Hématies +.

Au thorax : opacité de la région sus-phrénique droite et opacité inhomogène diffuse du secteur péri-hilaire inférieur gauche.

Ce contexte clinique et biologique nous fait alors évoquer la survenue d'un cancer du foie.

Malgré le traitement reconstituant, vitaminothérapie, perfusions, diurétiques, desferrioxamine, l'on ne note aucune amélioration clinique. Bien au contraire, l'état général s'altère rapidement, le malade sombre progressivement dans un état de coma, apparition de signes de broncho-pneumonie bilatérale. Hémorragie digestive et exitus le 14.5.1966.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

(Docteur FLORANGE)

1 - Autopsie

On retire 6 litres d'une ascite séro-fibrineuse. Le foie est très hypertrophié, 4,500 kg, sa teinte est brun roux, assez uniforme, sa surface comporte par endroits des petites granulations de la taille d'une tête d'épingle à une cerise, leur coloration est nettement plus claire, jaunâtre; à la section, ces noyaux sont tantôt durs, tantôt mous, de consistance plus ou moins encéphaloïde. La veine-porte est perméable, mais ses ramifications intra-hépatiques sont le siège d'embolies néoplasiques - Métastases dans les ganglions lymphatiques du hile hépatique, dans la plèvre et les poumons.

2 - Microscopie

Les coupes pratiquées montrent que les nodules clairs, suspects, sont le siège d'un épithélioma primitif des voies biliaires ; on note la formation tantôt de travées solides, tantôt d'alvéoles tapissées d'un épithélium cylindrique atypique.

Les plus gros noyaux néoplasiques sont le siège d'une nécrose centrale souvent massive, montrant des plages acidophiles, plus ou moins homogènes, où l'on retrouve des débris cellulaires mais sans aucune structure histologique.

Le parenchyme hépatique est celui d'une hémochromatose typique, la sclérose y est massive, dense et infiltrante ; il existe quelques nodules d'hyperplasie réactionnelle, le stroma fibreux montre une discrète infiltration inflammatoire.

La réaction de Turnbull permet d'étudier la répartition de l'hémosidérine.

- Parenchyme hépatique : très importante surcharge pigmentaire tant au niveau des hépatocytes que dans le stroma fibreux et le système kupfférien.
- Tissu néoplasique : les cellules néoplasiques sont absolument indemnes. Cette absence de pigment ferrique est moins nette au niveau du stroma fibreux qui entoure les noyaux cancéreux, et l'on rencontre également quelques rares pigments au niveau des zones dégénératives nécrotiques. Les métastases ganglionnaires et pulmonaires reproduisent exactement les caractéristiques de structure et de coloration des nodules néoplasiques du tissu hépatique. Elles ne présentent notamment pas de pigmentation ferrique.
- Le pancréas : sclérose importante sous forme de travées mal systématisées, surcharge ferrique intense.
- Myocarde : surcharge très nette des fibres striées.
- Reins : structure normale du parenchyme rénal - Surcharge en hémosidérine des cellules épithéliales.

Conclusion

Hémochromatose avec néoplasme primitif du foie sous forme d'un cholangiome avec métastases ganglionnaires du hile du foie, de la plèvre et du poumon.

(Observations recueillie au Service du Docteur Jean BARTHELME).

ETUDE COMPARATIVE DES CAS COLLIGES

Pour des raisons de commodité d'exposition, nous séparerons l'étude clinique de l'étude anatomo-pathologique de ces cas.

Les éléments cliniques que nous envisagerons sont :

- Signe d'alarme ayant pu faire suspecter le cancer.
- Diagnostic de cancer primitif du foie.
- Modalités évolutives caractéristiques d'un cancer du foie sur hémochromatose.
- Délai entre le signe d'alarme et le décès.

L'étude anatomo-pathologique portera sur :

- Forme macroscopique de la tumeur.
- Réaction d'hyperplasie "compensatrice" du parenchyme hépatique.
- Type histologique de la tumeur.
- Surcharge pigmentaire et tissu non néoplasique.
- Surcharge pigmentaire et tissu néoplasique.
- Envahissement vasculaire.
- Métastases, leur pigmentation ou leur absence de pigmentation éventuelle.

<u>Auteurs</u>	GRENIER & ISIDOR 1956	RAUBER 1957
<u>Signe d'alarme</u>	Inexistant	Voussure sous-costale droite qui ira en augmentant
<u>Diagnostic de cancer du foie</u>	Post-mortem	Par ponction-biopsie du foie.
<u>Modalités évolutives caractéristiques</u>	Ictère	- Ascite séro-fibrineuse liquide riche en hématies. - Cachexie. - Coma.
<u>Délai</u>	Impossible à chiffrer.	4 mois

GUICHARD & TOMMASI 1958	CACHIN & coll. 1960	LEGENDRE 1962
Ascite hémorragique	Large bosselure de la surface du foie.	Importante augmentation de volume du foie.
Post-mortem	Clinique : contexte évocateur	Post-mortem
Décès par hémorragie intestinale foudroyante.	- Hépatalgies très vives. - Hémopéritoine.	- Ictère - Ascite hémorragique - Hypoglycémie ayant nécessité l'arrêt du traitement par 60 unités d'Insuline Retard. - Hémorragie digestive
12 jours	7 mois	1 mois

<u>Auteurs</u>	VACHON & coll., 1963	ANDRE & CHEVREL, 1967 Observation I
<u>Signe d'alarme</u>	Bosselure hépatique	Inexistant
<u>Diagnostic de cancer du foie</u>	Laparoscopie et scintigraphie	Post-mortem
<u>Modalités évolutives caractéristiques</u>	- Ascite séro-fibrineuse - Perturbation des tests hépatiques jusqu'à là normaux.	- Hépatomégalie massive atteignant l'hypo-chondre gauche. - Ascite séro-fibrineuse. - Hémorragie digestive.
<u>Délai</u>	Date du décès non signalée	Impossible à chiffrer.

ANDRE ET CHEVREL, 1967 Observation II	ANDRE & CHEVREL, 1967 Observation III	Observation personnelle
Voussure hépatique	Douleurs de l'hypochondre droit	- Ascite séro-fibrineuse d'évolution rapide. - Importante baisse de l'état général.
Clinique : - Voussure hépatique - Lacune à la gammagraphie.	Scintigraphie : lacune.	Clinique : Contexte nettement évocateur.
- Ascite séro-fibrineuse. - Circulation collatérale d'installation rapide.	- Ascite séro-fibrineuse d'augmentation rapide. - Sidération de l'état général.	- Perturbation des tests hépatiques jusque là normaux. - Opacité pulmonaire suspecte. - Hémorragie digestive
1 mois	20 jours	21 jours

<u>Auteurs</u>	GRENIER & ISIDOR, 1956	RAUBER, 1957
<u>Forme macroscopique de la tumeur</u>	Multinodulaire	Multinodulaire
<u>Réaction d'hyperplasie "compensatrice" du parenchyme hépatique</u>	- Réaction pseudo-adénomateuse. - Hyperplasie des cellules de Küpffer, réticulaire et collagène.	- Présence de cellules hyperplasiques ne renfermant pas ou peu de granulations ferriques.
<u>Type histologique</u>	Hépatome	Hépatome trabéculaire
<u>Surcharge pigmentaire et tissu non néoplasique</u>	- Cellules hépat.) - trame fibreuse)+++ - cell.de Küpffer)	- hépatocytes +++ - cell. de Küpffer) - tissu de sclérose)++
<u>Surcharge pigmentaire et tissu néoplasique</u>	Absente de l'ensemble des nodules néoplasiques.	Absence de pigment dans les cellules néoplasiques.
<u>Envahissement vasculaire</u>	Absent	Quelques branches intra-hépatiques de la veine porte.
<u>Métastases</u>	Pulmonaires microscopiques, indemnes de pigment ferrique	Pas de métastases décelables.

GUICHARD & TOMMASI 1958	CACHIN & coll., 1960	LEGENDRE, 1962
Multinodulaire	Multinodulaire	Multinodulaire
Pas de signe d'hyperplasie "compensatrice"	Non signalée	Non signalée
Hépat o -cholangiome	Hépatome	Hépat o me
- Hépatocytes) - tissu de) .+++ - sclérose)	- cell.de Küpffer +++ - Hépatocytes) - Trame fibreuse) ++	- Cell.de Küpffer) - Hépatocytes) ++ - Trame fibreuse)
- Zone de nécrose intratumorale +++ - Cellules néoplasiques : indemnes. - Stroma : quelques dépôts.	Surcharge très discrète du tissu néoplasique	Non signalée dans l'observation.
Volumineux embols néoplasiques dans les espaces lymphatiques.	Absent	Thrombose de la veine-porte avec infarctus hépatique.
Pas de métastases	Pas de métastases	Métastases pulmonaires microscopiques.

<u>Auteurs</u>	VACHON & coll., 1963	ANDRE & CHEVREL 1967 Observation I
<u>Forme macroscopique de la tumeur</u>	Multinodulaire	Multinodulaire
<u>Hyperplasie parenchymateuse "compensatrice"</u>	Non signalée	Non signalée
<u>Type histologique</u>	Hépatome	Hépato-cholangiome
<u>Surcharge pigmentaire et tissu non néoplasique</u>	Pigmentation diffuse	Pigmentation diffuse
<u>Surcharge pigmentaire et tissu néoplasique</u>	"Les cellules tumora- les sont peu pigmentées".	Absente dans les zones néoplasiques.
<u>Envahissement vasculaire</u>	Non signalé	Thrombose de la veine-porte.
<u>Métastases</u>	Non-signalées	Pas de métastases décelables.

ANDRE & CHEVREL, 1967 Observation II	ANDRE & CHEVREL, 1967 Observation III	Observation personnelle
Forme tumorale massive	Multinodulaire	Multinodulaire
Non signalée	Non signalée	Noyaux de régénération tissulaire
Cholangiome	Cholangiome	Cholangiome
- Hépatocytes) - cell.de Küpffer)+++ - Sclérose)	- Hépatocytes +++ - Cell.de Küpffer) + - Trame fibreuse)	- Hépatocytes) - Trame fibreuse) +++ - Cell.de Küpffer)
Cellules néoplasiques et stroma sont indemnes.	?	- Cellules néoplasiques: indemnes. - stroma) quelques - nécrose) pigments
Thrombose des branches intra-hépatiques de la veine-porte.	Thrombose du segment intra-hépatique de la veine-porte.	Thrombose néoplasique des branches intra- hépatiques de la veine-porte.
Pas de métastases décelables.	Pas de métastases décelables.	Métastases pleuro- pulmonaires et ganglionnaires du hile hépatique.

COMMENTAIRES

Ils porteront sur l'étude de la fréquence avec laquelle un cancer peut se greffer sur un foie hémochromatosique, sur ses aspects anatomiques, sur les signes cliniques qui doivent faire penser à un carcinome hépatique au cours d'une hémochromatose idiopathique, et enfin sur l'existence d'éventuels rapports pathogéniques entre les deux affections.

A) Fréquence

La première question qui se pose est de savoir si la survenue du cancer hépatique primitif est, ou non, plus fréquente en cas d'hémochromatose qu'en cas de cirrhose banale ?

AUTEURS	ANNEE	NOMBRE TOTAL D'OBSERVATIONS	FREQUENCE EN %
FIESSINGER, LEROUX & LAMOTTE	1942	47	6,4
FAUVERT & BENHAMOU	1959	361	6,1
CACHIN & Coll.	1960	146	5,4
GIRARD & Coll.	1964	50	3,1
TOTAL, MOYENNE		604	5,2 %

TABLEAU I - Fréquence du cancer du foie au cours des cirrhoses en France

Les statistiques françaises et étrangères sont parfaitement concordantes en ce qui concerne les cirrhoses (voir Tableaux I et II) : le chiffre final qu'elles permettent d'obtenir est 5,9 %, et, en raison du nombre important d'observations, on peut le considérer comme le reflet exact de la réalité.

AUTEURS	ANNEE	NOMBRE TOTAL D'OBSERVATIONS	FREQUENCE EN %
MALLORY (U.S.A.)	1932	549	2,2
ZEITHOFER (Autriche)	1912	296	3,0
STEWART (Angleterre)	1931	264	3,4
COUNSELLER & M.INDOE (U.S.A.)	1925	127	3,9
ZEITHOFER (Autriche)	1932	337	4,4
BERK & LIEBER (U.S.A.)	1940	950	3,4
ZEITHOFER (Autriche)	1950	295	11,9
MAC DONALD (U.S.A.)	1954	2409	3,4
PARKER (Angleterre)	1955	184	16,3
HED (Suède)	1956	113	14,2
TOTAL, MOYENNE		5524	6,6 %

TABLEAU II - Fréquence du cancer au cours des cirrhoses à l'étranger

L'augmentation croissante de fréquence qui ressort du Tableau II s'explique, comme l'ont remarqué beaucoup d'auteurs, par l'augmentation de la durée de vie des cirrhotiques, grâce aux progrès thérapeutiques de ces dernières années, notamment les diurétiques et les corticoïdes.

Les statistiques françaises et anglo-saxonnes - en ce qui concerne l'incidence du cancer au cours de l'hémochromatose - sont tout à fait discordantes (Tableaux III et IV).

AUTEURS	ANNEE	NOMBRE TOTAL D'OBSERVATIONS	FREQUENCE EN %
STEWART (Angleterre)	1931	151	9,9
SHELDON	1935	345	5,8
BERK & LIEBER	1941	436	7,3
MARKLE & BAILLEY	1951	30	10
WARREN & DRAKE	1951	20	30
STAUFFER & Coll.	1954	25	20
MAC DONALD	1956	155	7,7
TOTAL, MOYENNE		1 162	12,9 %

TABLEAU III - Fréquence du cancer au cours de l'hémochromatose à l'étranger

AUTEURS	ANNEE	NOMBRE TOTAL D'OBSERVATIONS	FREQUENCE EN %
BENHAMOU, HARTMANN & FAUVERT	1955	27	5,3
GIRARD & coll.	1963	60	5
PLANCHU & Coll.	1964	50	3,1
ANDRE & CHEVREL	1967	150	2
TOTAL, MOYENNE		287	3,9 %

TABLEAU IV - Fréquence du cancer au cours de l'hémochromatose en France

12,9 % pour les anglo-saxons,
3,9 % seulement pour les auteurs français.

Nous avons déjà donné les raisons de cette apparente fréquence de la cancérisation des hémochromatoses chez les auteurs anglo-saxons, il s'agissait souvent de cirrhoses pigmentées, et les auteurs français ont dernièrement insisté sur la présence courante de dépôts ferriques au cours de multiples affections hépatiques, la simple résorption d'une ascite hémorragique peut suffire.

Nous n'avons pu réunir que 287 cas d'hémochromatose où fut recherché un cancer primitif du foie dans les statistiques françaises. Ce chiffre est évidemment trop faible pour une bonne étude statistique, et ne saurait donner lieu à une conclusion définitive.

C'est la raison pour laquelle la plupart des auteurs français qui se sont occupés de la question n'ont pu affirmer si la cancérisation était ou non plus fréquente au cours de l'hémochromatose qu'au cours des cirrhoses.

Notons cependant que la tendance à ne pas incriminer davantage l'hémochromatose que le processus cirrhotique dans la genèse du cancer du foie a pris le dessus ces dernières années, alors que RAUBER, GUICHARD & coll. ne pouvaient que constater les chiffres élevés des anglo-saxons et la rareté des cas dans la littérature française.

Ainsi, pour ANDRE, il ne s'agit en somme que d'un cas particulier du problème cirrhose-carcinome hépatique et la surcharge sidérosique n'y jouerait aucun rôle.

B) Considérations anatomiques

1) Forme macroscopique de la tumeur. Il s'agit le plus souvent de la forme multinodulaire, un seul des 10 cas étudiés présentait une forme tumorale massive.

2) L'existence ou non de signes d'hyperplasie parenchymateuse dans ces foies hémochromatosiques, notamment sous forme de nodules de régénération, ne peut être évaluée ni dans notre série étudiée, ni dans les autres cas publiés, car il en est rarement fait mention ; l'on comprend cependant son intérêt puisqu'on tend actuellement à considérer le nodule de régénération comme le point de départ du cancer greffé sur cirrhose ; seules trois observations parmi notre série étudiée mentionnent la présence de signes d'hyperplasie tissulaire que ce soit à l'échelle cellulaire seulement ou sous forme de nodules, ou encore au niveau du système réticulaire endothélial et du collagène.

3) Type histologique. La majorité des observations concernaient des hépatomes. Cette prédominance des hépatomes ne ressort pas de notre série étudiée où les types histologiques se répartissent ainsi :

- 50 % d'hépatomes
- 30 % de cholangiomes
- 20 % d'hépto-cholangiomes.

La répartition des types histologiques au cours des cirrhoses donne à peu près les mêmes chiffres ; FAUVERT et BENHAMOU, sur 22 cas d'association cirrhose-cancer, trouvent 21 hépatomes ou hépto-cholangiomes et 1 cholangiome.

PLANCHU et coll., étudiant une série de 50 cancers primitifs du foie, concluent que la cirrhose ne semble pas induire un type morphologique particulier ni macroscopiquement, ni microscopiquement. Leur répartition du type histologique est la suivante :

	Avec cirrhose	Avec hémochromatose	Sans cirrhose	Total
Hépatome	15	2	21	38
Cholangiome	5	0	5	10
Hépto-cholangiome	1	1	0	2
TOTAL	21	3	26	50

On peut donc affirmer que l'hémochromatose idiopathique, pas plus que la cirrhose banale, n'induisent un type histologique particulier de cancer du foie.

4) Un point intéressant et au sujet duquel il existe une assez remarquable concordance dans les données des auteurs, concerne la répartition du pigment hémosidérinique au sein des lésions.

a) La surcharge pigmentaire intense de la cellule hépatique non cancéreuse est unanimement rencontrée, celle du tissu de fibrose et du tissu réticulo-endothélial, quoique moins intense, est également de règle.

b) Par contre, dans la presque totalité des cas, le dépôt ferrique est absent des cellules néoplasiques. Cette remarque pratiquement constante, déjà relevée dans l'observation d'ACHARD et LEBLANC, est devenue très classique à tel point que GUICHARD et TOMMASI voient dans cette pigmentation, en ce qui concerne la composante épithéliale du moins, un véritable "test de non-cancérisation" ; ces auteurs, qui se sont livrés à une étude anatomique très complète de cette question, ont noté la présence de quelques pigments dans le tissu conjonctif constituant le stroma du nodule cancéreux et à l'intérieur des zones de nécrose. Notre observation, à ce propos, confirme la règle et rejoint celle de GUICHARD et TOMMASI en ce qui concerne la présence d'hémosidérine dans le stroma du cancer et les zones dégénératives cancéreuses.

Sur nos 10 cas étudiés, 2 seulement signalent une surcharge discrète du tissu néoplasique sans d'ailleurs préciser sa localisation exacte : CACHIN et coll., VACHON et coll. ; mais cette surcharge, et ces auteurs le soulignent, est sans commune mesure avec l'intense pigmentation du reste du parenchyme. BINFORD et coll. en trouvent également de petites quantités dans quelques cellules néoplasiques seulement. Il convient de remarquer ici que la surcharge pigmentaire fait généralement défaut dans les adénomes simples de la cirrhose pigmentaire (MILIAN, DE MASSARY et VILLARET). Notons aussi la constatation intéressante de VARAY : la transformation maligne des nodules de régénération hépatique au cours des cirrhistoses est accompagnée par la brusque disparition de l'infiltration ferrique.

5) L'envahissement néoplasique des veines, essentiellement du système porte, est un fait fréquemment signalé par les auteurs qui y voient souvent un des caractères principaux du cancer primitif du foie sur hémochromatose : c'est notamment le cas de J.PALACIO et coll. Sur nos 10 cas étudiés, 7, dont notre propre observation, présentaient des embols, soit du tronc-porte lui-même, soit de ses ramifications intrahépatiques.

GUICHARD et TOMMASI font observer que ces embols ne paraissent pas macroscopiquement pigmentés.

VACHON et coll. établissent un rapport de cause à effet entre ces thromboses et l'apparition d'hémorragies digestives chez ces malades ; on peut penser, en fait, que l'hypertension portale, étant inexistante dans l'hémochromatose idiopathique primitive et fréquente lors de la greffe d'un cancer primitif du foie, n'est que la conséquence de cette extension vasculaire.

L'installation brusque d'une ascite d'accroissement rapide dans l'observation III d'ANDRE et dans notre propre observation, l'apparition brusque d'une circulation collatérale accompagnant l'ascite dans le cas de l'observation II d'ANDRE, sont, en effet, des faits significatifs.

6) Les métastases.

De très nombreuses métastases sont signalées par les auteurs anglo-saxons (pancréatiques pour BLANTON et HEALT, péricardiques, rénales, surrénaliennes, intestinales et épидидymaires pour WARREN et DRAKE). Dans la littérature française, GRENIER et ISIDOR font mention, chez leur malade, de l'existence d'une carcinose miliaire pulmonaire de découverte purement anatomique et ayant donné lieu à un hippocratisme digital typique. LEGENDRE signale des nodules pulmonaires microscopiques de découverte histologique après autopsie. Chez notre malade, il existait des métastases lymphatiques des ganglions du hile hépatique et des métastases pleuro-pulmonaires dont l'expression clinique avait contribué à poser le diagnostic dès le vivant du malade.

Quant à l'aspect histologique de ces métastases, GRENIER et ISIDOR seuls font mention de l'absence totale de pigment ferrique ; notre observation est donc la deuxième de la littérature française, à notre connaissance, à apporter des précisions à ce sujet, les métastases tant lymphatiques, ganglionnaires que pleuro-pulmonaires étaient indemnes d'hémosidérine.

Sur nos 10 cas étudiés, 3 observations rapportent l'existence de métastases pulmonaires dont 2 concernaient des nodules microscopiques de découverte anatomo-pathologique.

La fréquence des métastases rapportée par les anglo-saxons n'est donc pas confirmée par l'étude des cas français où le diagnostic d'hémochromatose idiopathique a été posé avec rigueur. L'explication est soit dans le fait que les auteurs français n'ont pas recherché ces métastases, et nous avons vu la latence clinique des localisations pulmonaires, soit dans le fait qu'il s'agit ici de cancers sur hémochromatose idiopathique, là de cancers sur hémochromatose secondaire ou même sur simple cirrhose.

C) Considération clinique et biologique.

Modes d'exploration

Jusqu'à ces dernières années, le diagnostic de cancer greffé sur hémochromatose n'était souvent porté qu'à l'autopsie. WARREN et DRAKE n'avaient évoqué cliniquement ce diagnostic que dans un cas sur 6. Depuis, les observations se sont enrichies et les signes cliniques et biologiques qui peuvent faire penser à un processus néoplasique au cours d'une hémochromatose, retiennent de plus en plus l'attention des auteurs.

Ainsi, dans les 10 cas que nous avons étudiés (le nôtre compris), 6 fois le diagnostic a été porté du vivant du malade, soit 60 %, 3 fois ce diagnostic fut évoqué par la clinique, 2 fois il fut porté grâce à des

méthodes d'exploration para-clinique et 1 fois grâce à la ponction-biopsie du foie. La cancérisation d'une hémochromatose paraît assez "expressive" d'après notre étude - un signe d'alarme particulièrement évocateur fut rencontré 8 fois sur 10, soit 80 % des cas ; un ou plusieurs autres symptômes caractéristiques furent rencontrés 9 fois sur 10.

1) Signes cliniques et biologiques.

Le cancer du foie avec hémochromatose idiopathique affecterait une prédilection pour le sexe masculin. Sur les 16 cas que nous avons réunis, un seul concernait une femme (cas de RAUBER), et il demeure isolé ; quant aux observations où il est fait mention du sexe, il s'agissait toujours d'hommes.

L'âge moyen de nos 10 malades étudiés est de 54,4 ans avec des extrêmes de 44 à 67 ans ; si l'on se réfère à la littérature étrangère, cet âge moyen est légèrement plus élevé puisqu'il s'évalue à 60 ans avec 26 % des cas compris entre 40 et 50 ans, 26 % entre 50 et 60 ans, 32 % entre 60 et 70 ans et enfin 16 % au delà de 70 ans.

a) L'ascite.

On sait que dans la règle, l'hémochromatose idiopathique ne s'accompagne pas d'hypertension portale ; ainsi pour DARNIS, les accidents évolutifs des cirrhes banales (ascite, hémorragie digestive, circulation collatérale) ne sont notés que dans moins de 10 % des cas ; en cas d'ascite associée, il faut considérer ou bien qu'il s'agit d'hémochromatose idiopathique avec éthylisme surajouté, ou bien qu'il y a survenue d'un cancer primitif du foie. Lorsque l'ascite est d'apparition brusque et d'évolution rapide, sa signification en faveur du cancer du foie est plus grande, c'est ce qui fut le cas chez notre malade. Lorsque l'ascite est hémorragique (et non pas seulement une ascite rosée), le diagnostic de cancer devient très probable.

Huit des malades étudiés présentèrent une ascite dont trois étaient hémorragiques. Ce signe est donc d'une grande fréquence et probablement d'une grande valeur dans les cas où on arrive à éliminer la notion d'intoxication éthylique. Il n'est pas souvent fait mention des autres signes directs d'hypertension portale dans les observations étudiées (circulation collatérale, splénomégalie, oedème des membres inférieurs). ANDRE signale dans son observation II l'installation rapide d'une circulation collatérale accompagnant l'ascite.

b) Les modifications de la surface du foie.

Le foie hémochromatosique est gros, dur, lisse et régulier. La constatation d'une voussure à l'hypochondre droit (permanente ou seulement visible à l'inspiration profonde), la perception d'une bosselure hépatique ont les plus grandes chances d'être révélatrices d'un cancer associé. Certes, il est des cas où une irrégularité de la surface hépatique traduit un adénome bénin, mais ces faits restent exceptionnels. Le diagnostic devient encore plus évident quand on assiste à l'accroissement rapide de cette tumeur.

Sur nos 10 cas étudiés, 4 ont présenté des modifications décelables de la surface du foie, à chaque fois, ce signe évocateur était le premier en date et on lui doit donc d'avoir posé le diagnostic de façon relativement précoce. Il s'agit donc d'un signe de grande importance.

Le brusque accroissement de volume du foie, en dehors de toute irrégularité de surface, est également un signe très évocateur, mais rarement observé par les auteurs. Nous l'avons retrouvé une fois sur dix.

c) Les hémorragies digestives.

Signe de cancérisation fréquemment rencontré mais presque toujours trop tardif pour avoir une valeur diagnostique ; dans l'observation de GUICHARD et TOMMASI, une hémorragie digestive foudroyante a emporté le malade 12 jours seulement après l'apparition du signe d'alarme, une ascite hémorragique en l'occurrence.

VACHON et coll. voient dans ces hémorragies digestives la conséquence de la thrombose néoplasique de la veine-porte. Notre étude apporte un appui à cette hypothèse puisque l'ensemble des cas où il y eut hémorragie digestive avaient également une thrombose portale ou lymphatique plus ou moins étendue.

d) L'ictère.

Il est rare dans l'hémochromatose idiopathique (moins de 10 % des cas pour DARNIS) et les auteurs le considèrent comme un signe très évocateur. CACHIN et PERCOLA qui le rencontrent dans 5 cas sur 27 hémochromatoses (18 %), dont le seul cas accompagné de cancer était exempt d'ictère, lui accordent moins de signification et pensent que l'alcoolisme est susceptible d'entacher bien des hémochromatoses idiopathiques et d'entraîner des poussées de décompensation cirrhotique. SHELDON, sur 311 hémochromatoses, trouve 7 cas avec ictère, soit 2,2 % seulement. Sur nos 10 cas étudiés, l'ictère était présent 2 fois, soit dans 20 % des cas. La différence paraît nette et significative.

e) La perturbation des épreuves d'exploration hépatique, normales auparavant, apporte un argument de poids en faveur de la greffe du cancer. On sait que sur le plan biologique, la cirrhose pigmentaire idiopathique se signale par sa remarquable tolérance. DARNIS y a insisté tout récemment. Les épreuves fonctionnelles usuelles donnent pendant très longtemps des résultats normaux ou subnormaux : aucun stigmate de rétention biliaire, ni d'insuffisance hépato-cellulaire, pas trace de cytolyse, ni même de réaction inflammatoire. WARTER et WEILL, en 1958, avaient déjà fait les mêmes constatations et signalaient que la perturbation des fonctions hépatiques pouvait mettre sur la voie de complications. - Ainsi, à condition que le diagnostic d'hémochromatose soit établi de façon ferme, une perturbation profonde des épreuves hépatiques doit faire rechercher un carcinome hépatique primitif ou un alcoolisme surajouté.

CACHIN et PERCOLA restent sceptiques quant à la signification des tests biologiques au cours du cancer du foie avec hémochromatose, probablement pour les mêmes raisons qui leur ont fait rejeter l'importance de la signification de l'ictère. Les exemples significatifs dans la littérature ne sont cependant pas rares ; dans les deux cas de BENHAMOU et FAUVERT, la dégénérescence maligne s'est accompagnée de perturbations biologiques intenses (réactions de floculation très positives, cholestérol estérifié effondré) et dans les cas de STAUFFER, BUTT et DOCKERTY de troubles importants de l'élimination de la brome-sulfone-phtaléine.

Notons que le dosage des phosphatases alcalines devrait être d'un intérêt particulier puisqu'une hyperphosphatémie alcaline est souvent notée dans les tumeurs du foie ; or, ce dosage n'a été mentionné que dans une des observations étudiées (ANDRE & CHEVREL, obs. III) et il s'est révélé normal.

Là encore, ce signe ne prendrait quelque signification qu'en l'absence d'éthylisme surajouté, car une hyperphosphatémie, parfois très importante, peut exister dans une simple cirrhose.

Sur nos 10 cas étudiés, 2, dont notre propre observation, avaient présenté une atteinte des épreuves fonctionnelles hépatiques, normales quelque temps auparavant.

f) Une atteinte rapide et importante de l'état général, avec amaigrissement souvent considérable, est également un signe fréquent. Il peut, dans certains cas, paraître le premier et rester isolé pendant un certain laps de temps. Cette éventualité est en fait rare, elle s'est rencontrée chez notre malade chez qui le véritable signe d'alarme fut cette sidération rapide de l'état général avec amaigrissement, asthénie, anorexie, et c'est 8 jours plus tard que l'ascite est venue apporter une teinte plus classique à ce tableau.

g) Les douleurs de l'hypochondre droit.

Leur importance dans le diagnostic de la dégénérescence maligne

est controversée. BERK et LIEBER insistent sur leur valeur en soulignant leur rareté habituelle dans la cirrhose pigmentaire ; dans l'importante statistique de 311 cas colligés par SHELDON, elles ne sont notées que 31 fois. Cependant, ces constatations sont en contradiction avec celles de BOULIN qui signale, dans 34 % des cas de diabète bronzé, l'existence de crises douloureuses hépato-vésiculaires analogues à des coliques hépatiques ; sur les 27 hémochromatoses de CACHIN et PERCOLA, 5, soit 18 %, présentaient un syndrome douloureux en dehors de toute néoplasie. Ces douleurs sont d'intensité variable, allant de la simple gêne avec pesanteur aux hépatalgies vives avec irradiation à l'épaule droite, et nécessitant l'emploi d'opiacés.

Des hypothèses ont été avancées pour expliquer leur genèse : irritation du plexus solaire par le pancréas ou par des masses ganglionnaires scléro-ferrugineuses (TRAISSAC), insuffisance pancréatique exocrine, dilacération du parenchyme hépatique par des phénomènes hémorragiques.

Nous reportant aux auteurs modernes ayant étudié tout récemment la symptomatologie clinique de l'hémochromatose idiopathique, nous constatons que DARNIS signale l'existence de crises douloureuses abdominales, polymorphes quant à leur localisation et leur intensité, dans 50 % des cas. Ce chiffre enlève à ce symptôme toute signification particulière dans l'appréciation d'une éventuelle cancérisation. En effet, les hépatalgies ne sont pas aussi souvent retrouvées dans les publications, tant françaises qu'étrangères. Deux de nos cas étudiés, soit 20 % seulement, présentèrent un syndrome douloureux de l'hypochondre droit.

h) L'hypoglycémie.

On sait que l'hypoglycémie représente un accident assez spécial au cancer primitif du foie. L'amélioration rapide du diabète, voire même quelques accidents hypoglycémiques auraient été (CACHIN & PERCOLA) les témoins du développement d'un processus néoplasique dans quelques très rares observations.

Cet accident évolutif est plus répandu et mieux connu au cours de l'adéno-cancer sur cirrhose ; ainsi FADZEAN et YENNG TSE TSE constatent, dans 30 % de leurs cas, une glycémie entre 0,20 et 0,50 o/oo.

Pour expliquer la physiopathologie de cette hypoglycémie du cirrhotique, 2 hypothèses ont été avancées : pour certains, elle est due à la destruction étendue du parenchyme par la tumeur - pour d'autres, elle est due à une utilisation excessive de glucose par les cellules tumorales. Les dernières acquisitions sur la clinique et la biologie de l'hémochromatose idiopathique permettent de faire quelques remarques à ce sujet. En effet, DARNIS, tout récemment, note que le diabète est ici "un diabète instable et difficile à contrôler : on y voit souvent des poussées d'hypoglycémie très sévères".

Compte tenu de ces éléments - rareté des observations où l'hypoglycémie fut constatée, tendance à l'hypoglycémie du diabète de l'hémochromatose idiopathique - et du fait que l'hypoglycémie existe, quoique rarement au cours des cirrhoses sans cancers et, quoique plus rarement encore, au cours des cancers secondaires du foie, l'on ne peut accorder une valeur évocatrice réelle à l'hypoglycémie au cours de l'hémochromatose idiopathique.

Sur nos 10 cas étudiés, seul celui de LEGENDRE fait mention d'une amélioration notable du diabète puisqu'il a fallu arrêter un traitement par 60 unités d'insuline retard.

i) Un épanchement pleural droit, témoin d'une métastase pleuro-pulmonaire, constitue un accident évolutif plutôt qu'un signe révélateur. Banale au cours d'une cirrhose nutritionnelle, cette atteinte pleurale est plus insolite au cours d'une cirrhose pigmentaire et doit être considérée comme un argument de poids si un autre signe avait fait évoquer le néoplasme ou, si éventuellement, elle ouvrait la scène clinique, attirer l'attention sur la cancérisation.

Sur nos 10 cas étudiés, un seul, le nôtre, avait présenté un épanchement pleural droit qui se révéla symptomatique d'une métastase pleuro-pulmonaire à l'autopsie.

j) La fièvre, l'anémie, la leucocytose, la polyglobulie ont pu également être signalées comme signes évocateurs.

Le délai écoulé entre l'apparition du signe d'alarme et le décès varie, chez nos 10 cas, entre 12 jours et 7 mois ; 21 jours pour notre cas personnel. Le cancer du foie sur hémochromatose ne fait ici que confirmer le caractère rapide de l'évolution du cancer primitif du foie en général.

En résumé, nous basant sur les cas publiés et plus particulièrement sur 9 cas documentés que nous avons comparé au nôtre, nous avons constaté que les signes les plus fréquents devant faire penser au carcinome hépatique lors d'une hémochromatose idiopathique sont : l'ascite surtout lorsqu'elle est d'installation brusque ou de nature hémorragique, les modifications de la surface du foie et l'hémorragie digestive ; quatre autres signes se rencontrent un peu moins fréquemment : l'atteinte fonctionnelle hépatique alors que ces épreuves étaient normales auparavant, une atteinte rapide et importante de l'état général, les douleurs de l'hypochondre droit et l'ictère ; enfin deux signes plus rares : l'hypoglycémie et l'épanchement pleural droit.

Il est intéressant de comparer les signes qui caractérisent la cancérisation de l'hémochromatose idiopathique avec ceux qui doivent faire craindre la survenue d'un adéno-cancer sur une cirrhose banale. Nous établirons ce parallèle avec la série de 22 cas de cancers sur cirrhose de FAUVERT et BENHAMOU.

L'âge de la cancérisation des hémochromatoses apparaît légèrement inférieur à celui de la transformation des cirrhoses ; la moyenne d'âge de nos cas est de 54,4 - celle de FAUVERT et BENHAMOU se chiffre à 59,7 ans, et ceci correspond à ce que l'on relève en Amérique du Nord et en Europe.

La prédominance masculine est également notée, elle n'est pas due seulement à la fréquence de la cirrhose chez l'homme, puisqu'on la trouve chez l'Africain où la cirrhose est aussi fréquente chez l'homme que chez la femme et chez l'enfant.

Manifestation clinique	Fréquence au cours de l'hémochromatose avec cancer	Fréquence au cours des cirrhoses avec cancer
Ascite	80 %	100 %
Modification de la surface du foie	40	-
Hémorragie digestive	40	35
L'atteinte de l'état général	20	85
Douleurs de l'hypochondre droit	20	50
L'ictère	20	90
L'hypoglycémie	10	-
L'épanchement pleural droit	10	30
L'hémopéritoine aigu spontané	-	20

Les principales manifestations cliniques du cancer primitif du foie survenant sur cirrhose sont, d'après FAUVERT et BENHAMOU : l'ascite, l'ictère, l'amaigrissement, l'hépatomégalie (qu'il retrouve dans 80 % des cas), les douleurs de l'hypochondre droit. Notons que l'hémopéritoine aigu

spontané, accident très spécial au cancer primitif du foie, relativement fréquent au cours des cancers avec cirrhose, n'a été retrouvé dans aucune des observations de cancers avec hémochromatose.

Au terme de leur étude clinique, FAUVERT et BENAÏMOU concluent en soulignant la difficulté majeure qu'il y a à distinguer le tableau réalisé par le cancer primitif développé sur un foie cirrhotique, de celui d'une cirrhose sévère sans cancer.

Nous avons vu qu'il n'en était pas de même du cancer survenu sur un foie d'hémochromatose idiopathique, et, dans ce dernier cas, le diagnostic devrait, dans une large mesure, être évoqué par le clinicien.

En présence de tels signes cliniques et biologiques, on dispose d'un certain nombre de moyens diagnostiques pour affirmer le cancer primitif du foie.

1) Les procédés radiologiques d'exploration du foie ont fait d'importants progrès ces dix dernières années. C'est pourquoi, en dehors de la splénoportographie, ces procédés ne sont pas mentionnés dans les observations de cancer du foie sur hémochromatose. Nous en dirons quelques mots pour ne pas être incomplets dans cette brève revue des moyens d'exploration diagnostique.

a) L'examen après pneumopéritoine a pour but d'explorer la face supérieure du foie et de déceler une éventuelle voussure à ce niveau.

b) L'examen après opacification du système biliaire : réalisé par la cholangiographie intraveineuse, à laquelle on ajoute une injection de morphine dès le début de l'examen pour bloquer l'Oddi et provoquer une surpression qui dessine la ramure biliaire intra-hépatique. Cette méthode peut donner quelques résultats, mais elle est loin d'avoir la place

prépondérante qu'occupe actuellement la radiographie vasculaire.

c) La phlébographie cavo-sus-hépatique : méthode originale, c'est la plus facile, la moins dangereuse et partant la plus souvent faite en premier. Ses résultats sont excellents, mais ne valent évidemment que pour une partie du foie.

d) La splénoportographie transcutanée. Elle est utile dans tous les cas où les noyaux néoplasiques ne sont pas accessibles à la laparoscopie. Les doutes qui ont eu cours sur son efficacité dans le dépistage des cancers du foie sur hémochromatose (VACHON et coll., FAUVERT et BENHAMOU) n'ont plus de raison d'exister. En effet, les travaux modernes (MORIN et JOUVE) mettent l'accent sur sa valeur mais aussi sur ses dangers ; aussi, est-ce une méthode dont les indications doivent être restreintes au maximum.

e) L'artériographie hépatique. Elle est réalisée par l'artériographie sélective du tronc coeliaque. L'image tumorale réalise une hyper- ou une hypovascularisation (touffe ou lacune).

2) La ponction-biopsie du foie.

Doit être pratiquée avec une extrême prudence, après bilan d'hémostase, sous contrôle laparoscopique, en s'assurant que l'orifice de ponction n'est pas la source d'une hémorragie que l'on doit être en mesure de contrôler par électrocoagulation. Faite à l'aveugle, elle a de grandes chances de ne pas ramener de tissu néoplasique.

Du fait de la vascularisation parfois intense des noyaux cancéreux, de la possibilité d'une nécrose centrale, les risques d'hémorragie ne sont pas négligeables ; FISCHER et FALDON (cités par CACHIN) font état de cinq accidents mortels dont quatre au cours de ponction pour cancer du foie.

La ponction biopsie du foie a permis d'affirmer le cancer dans un de nos 10 cas étudiés.

3) La laparoscopie.

C'est une des meilleures méthodes d'investigation ; il n'est pas rare, comme ce fut le cas chez le malade de CACHIN et chez celui de VACHON et coll., que des adhérences la rendent impraticable. Dans certains cas favorables, elle peut montrer une ascite hémorragique et des lésions de carcinose péritonéale, mais surtout découvrir des nodules blanchâtres ou polychromes, revêtant parfois une allure kystique, tranchant sur la surface lisse ou très finement grenue, brun rouille du foie hémochromatosique. Néanmoins, sans sous-estimer la valeur de cette technique, VACHON et coll. signalent qu'elle peut être en défaut montrant seulement un foie hémochromatosique, et qu'en aucun cas, elle n'a permis à elle seule d'affirmer la nature primitive ou secondaire du néoplasme hépatique.

La laparoscopie a permis de poser le diagnostic de cancer du foie chez un de nos dix cas étudiés.

4) La scintigraphie.

Certaines difficultés en limitent quelque peu les possibilités. Elles tiennent au fait que la représentation des zones profondes est fortement réduite du fait de la distance et de l'absorption du rayonnement par les tissus interposés, et aux problèmes de détection des nodules froids de petites dimensions. Cet examen a conduit au diagnostic chez 3 de nos 10 malades étudiés.

En résumé, signalons la facilité et l'inocuité de la gammagraphie, les dangers de la ponction-biopsie et de la splénoportographie ; la laparoscopie est facilement réalisable et peut être de grande valeur ; les examens radiologiques, notamment ceux par opacification vasculaire, paraissent pleines de promesses pour l'avenir, car elles ne sont pas encore entrées dans la pratique courante.

D) Considérations étio-pathogéniques

Si l'on se réfère aux statistiques étrangères, le cancer du foie compliquerait beaucoup plus souvent l'hémochromatose que la cirrhose banale. Mais nous avons vu les raisons pour lesquelles l'étude des rapports entre hémochromatose et cancer du foie ne peut se concevoir, comme le souligne ANDRE, si l'on ne différencie de façon précise hémochromatose secondaire et hémochromatose idiopathique primitive.

Nous n'avons pu réunir que 287 cas d'hémochromatose idiopathique où fut recherché le cancer primitif du foie, dans la littérature française. Ce chiffre est évidemment trop faible pour une bonne étude statistique concernant la population française ou l'hémochromatose idiopathique n'est pas tellement rare. Il est probable que la recherche plus répandue de cette affection si souvent latente et la mise en jeu de l'enquête familiale, seul argument décisif pour déterminer sa nature primitive, permettront, dans l'avenir, d'augmenter considérablement ce chiffre.

L'hémochromatose réalisant toujours une cirrhose, le problème de la pathogénie du cancer du foie sur hémochromatose ne peut se discuter sans se référer, du moins en partie, à la discussion générale de la cancérisation des cirrhoses. Notons cependant combien cette cirrhose est particulière par sa longue tolérance clinique et biologique, et

aussi par sa pathogénie toute différente de celle de la cirrhose toxique d'origine éthylique.

Le rôle de la cirrhose comme facteur favorisant important dans la genèse du cancer primitif du foie tend à être admis par tous. Signalons toutefois les conclusions originales que tire RICHIR de son étude sur les cancers expérimentaux du foie comparés au cancer chez l'homme. L'auteur constate que la séquence stéatose-cancer et cirrhose-cancer ne sont guère obligatoires, c'est-à-dire que la cancérisation ne passait pas forcément par un stade de stéatose et de cirrhose et qu'inversement la stéatose pouvait ne pas être suivie de cancer.

Ceci amène l'auteur à discuter l'idée (soutenue par SABOURIN, BRISSAUD, EGCEL, FIESSINGER et LEROUX, BERMAN en Afrique du Sud, PAYET et CAMANI à Dakar, ROULET à Bâle) de la précision de la cirrhose sur le cancer en pathologie humaine. Pour cela, il fait appel aux arguments suivants :

- Plusieurs auteurs (WINTERNITZ, BOUFILS, SORS et CARON) ont observé dans des cas de cancer primitif du foie sans cirrhose, l'apparition de sclérose hépatique entourant les noyaux néoplasiques.
- GRACIUM, ALSON et COFFE ont observé une cirrhose généralisée accompagnant la diffusion de métastases hépatiques d'un cancer du sein.
- Pourcentage parfois faible de la cirrhose dans le cancer primitif du foie.

Ainsi donc, pense-t-il "chez l'homme comme chez le rat, des cancers du foie peuvent apparaître en dehors de toute cirrhose préexistante et, jusqu'à un certain point, on peut considérer que celle-ci est secondaire au développement du cancer".

Considérant les troubles biologiques fonctionnels accompagnant les cancers primitifs du foie, l'auteur les explique par un processus

cytologique particulier "le métabolisme indiscutablement anormal des cellules hépatiques cancéreuses est en rapport avec la chute du taux des mitochondries ; cette chute se manifeste très rapidement et sur l'ensemble des cellules hépatiques (et non seulement celles qui se Cancériseront). C'est bien ce que les épreuves biologiques paraissent indiquer".

"Ainsi donc, l'étude des cancers expérimentaux du foie permet d'envisager la maladie humaine sous un angle assez nouveau - La cancérisation n'y apparaît plus comme l'aboutissement de poussées d'hyperplasie des nodules cirrhotiques mais comme une maladie autonome dépendant étroitement de facteurs nutritionnels atteignant l'ensemble du parenchyme hépatique dont les remaniements scléreux ne seraient qu'une modalité particulière de stroma-réaction".

Cette théorie, restée isolée, a l'avantage incontestable d'être la seule qui permette d'expliquer l'atteinte fonctionnelle hépatique brutale et profonde qui caractérise, comme nous l'avons vu, la survenue d'un néoplasme hépatique sur une hémochromatose.

RICHER, en 1963, étudiant les facteurs étiologiques du cancer primitif du foie en Afrique noire parmi lesquels celui de certains champignons parasites des graines alimentaires comme l'arachide, tend à minimiser le rôle de la cirrhose : "Ces notions nouvelles de mycose alimentaire, s'additionnant à un trouble nutritionnel préexistant, paraissent devoir ramener à sa juste mesure le rôle étiologique de la cirrhose dont l'évidente fréquence, ou bien ne manifesterait ou n'induirait plus qu'une maturation de base, ou bien ne révélerait qu'un effet parallèle de la mycose, sinon même une stroma-réaction particulière".

Parmi les auteurs qui ont soutenu le rôle favorisant de la cirrhose, BENHAMOU et FAUVERT s'appuient sur les arguments suivants :

- des travaux expérimentaux ont montré qu'un régime cirrhogène favorisait l'éclosion du cancer du foie chez l'animal (FIESSINGER et LEROUX).

- chez l'homme, il existe un parallélisme assez strict entre la répartition géographique des cancers du foie et celle des cirrhoses : les régions du globe où existe une forte proportion de cirrhoses, comme l'Afrique noire, sont celles où le cancer du foie est le plus fréquent.

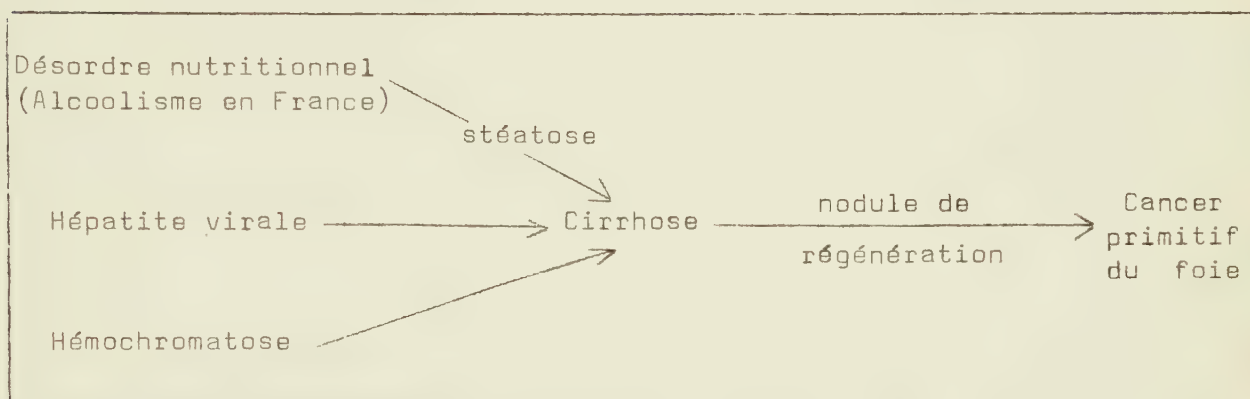


Schéma hypothétique (emprunté à BENHAMOU et FAUVERT) des relations entre cirrhose et cancer primitif du foie.

ORCEL, lui, avance comme argument le fait que le cancer primitif du foie associé à une cirrhose atteint, en Europe, les sujets entre 50 et 60 ans, alors qu'en Afrique et en Indonésie, il survient entre 20 et 40 ans ; cette précocité remarquable coïncide avec celle de la cirrhose dans ces populations alors qu'en France la cirrhose est beaucoup plus tardive.

Quant à la pathogénie de la cancérisation de la cirrhose, la plupart des auteurs pensent que néoplasme et cirrhose ne sont que les effets indépendants d'une seule et même cause. Ce dénominateur commun est un facteur nutritionnel pour RICHIR et pour MONGENA et ses coll. ; ce

serait l'infection virale pour VARAY, la carence ou l'hépatite pour RAUBER ; GUICHARD et TOMMASI, tout en optant pour cette théorie ne se prononcent pas sur la nature de ce facteur commun.

Le rôle des nodules de régénération hépatique est souvent invoqué : il s'agirait d'une mutation progressive des aspects hyperplasiques vers la transformation cancéreuse pour VARAY ; tout se passe comme si, à un certain moment de l'évolution d'une cirrhose, la régénération bénigne devenait brusquement maligne, admettent BENHAMOU et FAUVERT, WARREN et DRAKE pensent que le cancer survient, certes sur un nodule de régénération, mais qu'il existe d'autres facteurs qui conditionneraient quantitativement le processus de régénération ; ils en citent comme preuve le fait que tous les états d'hyperplasie prolongée n'évoluent pas vers le cancer.

Pour expliquer cette mutation des cellules hyperplasiques, ORCEL évoque un processus intéressant : la particularité biologique des nodules de régénération et les remaniements qu'ils subissent fréquemment seraient liés à des modifications de régime circulatoire. ORCEL se base sur les travaux de DELARUE et ses coll. pour attribuer un rôle fondamental aux facteurs vasculaires ou neuro-vasculaires dans le mécanisme de la prolifération néoplasique.

HURST et coll., quant à eux, n'admettent pas que le nodule de régénération ait quelque rôle dans la genèse du cancer ; leur argument est que la cirrhose méta-ictérique, qui est presque toujours riche en nodules de régénération, ne se complique que très rarement de cancer.

Malgré le rôle vraisemblable des phénomènes de régénération tissulaire dans la cancérisation, la nature du rapport entre une régénération hépatique dans le cours d'une cirrhose et le développement d'un authentique

cancer primitif du foie est totalement inconnue.

Dans le cas du cancer sur hémochromatose se pose, en outre, le problème non encore résolu du rôle cancérigène du fer.

CAMPBELL obtient un accroissement de la fréquence du cancer pulmonaire chez le rat sous l'effet de l'inhalation de poussières d'oxyde ferrique pur. HADDOW et HORNING, en 1960, et RICHMOND, en 1957, ont également démontré l'effet du fer sur les rats et les souris.

ROBINSON, en 1960, rapporte le cas d'un homme qui, trois ans après six injections de "fer dextran" dans le deltoïde, développe un sarcome à cet endroit.

Ces quelques constatations ont amené quelques auteurs à discuter le rôle cancérigène de l'hémosidérine accumulée dans le foie hémochromatistique. Ce rôle n'a pu être prouvé jusqu'ici.

Citons pour terminer les conclusions auxquelles aboutit THERET dans ses importants travaux sur les cancers hépatiques expérimentaux : "La cancérisation hépatique expérimentale utilise les modes cellulaires de régénération de type embryonnaire ou adulte comme modes préférentiels de cancérisation".

"Le démarrage d'un mode donné dépend partiellement d'une induction mésenchymateuse sur le parenchyme dont l'importance de la réaction est sous la dépendance de l'intensité des régulations hypophyso-surrénaliennes".

Ces conclusions deviennent troublantes quand on pense à l'importance des perturbations des glandes endocrines dans l'hémochromatose idiopathique.

Cette induction mésenchymateuse sur le parenchyme n'a-t-elle pas un rapport, du moins partiel, avec ce mécanisme intime grâce auquel peut avoir lieu la transformation d'une cellule normale en cellule néoplasique ! ?

CONCLUSION

Chez un homme de 52 ans, présentant une hémochromatose idiopathique familiale, nous avons eu l'occasion de constater la survenue d'un cancer primitif du foie.

Cette association n'est retrouvée, dans la littérature française du moins, que dans un nombre très limité de publications. La littérature anglo-saxonne offre un plus grand nombre d'observations ; mais cette apparente richesse soulève quelques critiques, le diagnostic d'hémochromatose manquait souvent de rigueur, la distinction entre hémochromatose idiopathique primitive et hémochromatose secondaire n'était pas toujours faite.

Nous basant sur 9 cas suffisamment documentés, que nous avons comparés au nôtre, nous avons passé en revue les caractéristiques anatomiques, cliniques, biologiques et étiopathogéniques de cette association morbide.

1) La fréquence de la greffe d'un cancer du foie sur une hémochromatose idiopathique est difficile à estimer en raison du nombre insuffisant d'observations.

2) La clinique de la cancérisation d'une hémochromatose idiopathique nous a paru suffisamment riche et expressive pour que le diagnostic puisse être évoqué par le clinicien.

3) Du point de vue anatomique, un point intéressant et au sujet duquel il existe une assez remarquable concordance dans les données des auteurs concerne la répartition du pigment hémossidérinique au sein des lésions. A côté du parenchyme hépatique fortement pigmenté, le tissu néoplasique est pratiquement toujours indemne de pigment ferrique ; cette constatation est devenue classique, à tel point que GUICHARD & TOMMASI proposent de faire de la pigmentation un test de "non-cancérisation". Les cellules cancéreuses sont-elles inaptes à fixer le fer ou est-ce que leur durée de vie courte ne permet pas au pigment ferrique de se déposer ?

4) Le problème de l'association d'un cancer primitif du foie et d'une hémochromatose idiopathique ne peut se discuter sans se référer au problème plus général de l'adéno-cancer du foie sur cirrhose.

Si le rôle favorisant de la cirrhose dans l'éclosion du cancer primitif du foie ne fait plus de doute actuellement, si le rôle des phénomènes de régénération tissulaire, souvent invoqué, reste mystérieux, les travaux concernant le pouvoir cancérigène du fer, rares et trop isolés, ne sont pas à même pour l'instant de démontrer l'existence d'une action favorisante de cette substance sur la genèse d'un néoplasme.

VU

STRASBOURG, le 20 décembre 1967

LE PRESIDENT DE THESE

Signé : H.METZGER.

VU ET APPROUVE

STRASBOURG, le 20 décembre 1967

LE DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE

Signé : J.CLAVERT.

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION	1
OBSERVATION PERSONNELLE	4
ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE	12
ETUDE COMPARATIVE DES CAS COLLIGES	14
COMMENTAIRES	23
A) Fréquence	23
B) Considérations anatomiques	27
C) Considérations cliniques et biologiques - Modes d'exploration	31
D) Considérations étio-pathogéniques	43
CONCLUSION	50
BIBLIOGRAPHIE	52

BIBLIOGRAPHIE

- 1) ACHARD Ch. et LEBLANC A. : Cirrhose bronzée avec cancer primitif du foie. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 45, 1921, p.1689-1694.
- 2) ALBEAUX FERNET M. et coll. : Hémochromatose, maladie génétique. XIV^e Année d'Endocrinologie, 1962, p. 181-195.
- 3) ANDRE J. et CHEVREL B. : A propos du cancer du foie au cours des hémochromatoses. Presse Médicale, 75, 20 mai 1967, p.1233-1238.
- 4) BENHAMOU J.P., HARTMANN et FAUVERT R. : Le fonctionnement du foie dans l'hémochromatose. Revue Intern. d'Hépatologie, 5, 1955, p. 13.
- 5) BENHAMOU J.P. et FAUVERT R. : Le cancer primitif du foie en France, à propos de 25 observations. Sem. Hôp. Paris, 34, 1958, p. 121.
- 6) BERMAN Ch. : Carcinome primitif du foie chez les races Bantous d'Afrique du Sud. Sem. des Hôp. de Paris, 27, 1951, p.1034-1042.
- 7) BERK J.E. et LIEBER M.M. : Primary Carcinoma of the liver in hémochromatosis. Amer. J. Med. Sci., 202, 1941, p. 708-724.
- 8) BINFORD C.H., LAWRENCE R.L. et WOLLENWEBER N.L. : Hemochromatosis with primary carcinoma of the liver. Arch. of Patho., 25, 1938, p. 527-533.
- 9) BLANTON W.B. and HEALTH W. : Hemochromatosis. Report of four cases. Arch. Int. Med., 27, 1921, p. 406.
- 10) BONFILS S., MOMBET J., RICHIR Cl. et LAMBLING A. : Etude comparative de quelques épreuves hépatiques au cours de 12 cancers primitifs et 52 cancers secondaires du foie. Mal. App. Dig., 46, 7-8, 1957, p. 631-650.
- 11) BOULIN R. : Etude statistique de 70 cas de diabète bronzé. Presse médicale, 53, 1945, p. 328.

- 12) CACHIN M., PERCOLA F. et VERON P. : Hémochromatose idiopathique et cancer primitif du foie. Sem. Hôp. Paris, 2, 20, 1960, p.1278-1282.
- 13) CAMPBELL : Lung tumors in mice and man. Brit. Med. Journ., 1, 1943, p. 183-179.
- 14) CAROLI J. et ANDRE J. : Surcharge ferrique dans les cirrhoses. F.GROS rédacteur: Springer Verlag, Edit., 1964, p. 326-338.
- 15) CAROLI J. : Place de la scintillographie radioactive dans le diagnostic des tumeurs malignes du foie. Rapport des Journées de gastro-entérologie, Masson & Cie, Paris, 1963, p. 251-284.
- 16) CAROLI J. et ANDRE J. : Les hémochromatoses. Rapports présentés au 34^e Congrès de Médecine, Masson 1963, p. 122.
- 17) CHEVREL M.L., BOURREL M. et RICHIER : La surcharge sidérique des foies cancéreux. Arch. Anat. et Path., Sem. Hôp. Paris, 34, 1958, p. 335.
- 18) DARNIS F. : Panorama des manifestations cliniques des hémochromatoses. La Vie Médicale, oct. 1966, p. 1357-1368.
- 19) DAVIDSON Ch. S. et CASTELMAN B. : Hépatome avec atteinte extensive du foie et métastases aux ganglions lymphatiques intestinaux. Cirrhose du foie type post-nécrotique. Hémosidérose ? Hémochromatose ? New Engl. J. Med., 270, n° 2, mars 1964, p.627-633.
- 20) DELARUE J., MIGNOT J. et BULLIARD A. : Etude sur la vascularisation du gros intestin. Presse Médicale, 64, 1956, p. 2164-2167, (cité dans les travaux de L.ORCEL).
- 21) DE MASSARY, VILLARET et JUSTIN-BESANÇON : Cirrhose pigmentaire avec adénome. Soc. Méd. Hôp. Paris, 20 mai 1932.
- 22) DUBARRY J.J., AUCHE Y. et BERNARD J.P. : Les hémochromatoses secondaires à des maladies digestives et hépatiques. Vie Médicale, oct. 1966, p. 1383-1392.
- 23) FAUVERT R. et BENHAMOU J.P. : Cirrhose et cancer primitif du foie. Rev. Franç. Et. Clin. Biol., 4, 1959, p. 668-674.
- 24) FIESSINGER N. et LEROUX R. : L'adéno-cancer des cirrhoses. Revue du foie, n° 1, 1943, p. 27-42.

- 25) GIRARD M. : L'adéno-cancer du foie avec cirrhose. Revue du Praticien, 8, n° 6, 1958, p. 621-629.
- 26) GIRARD M., PLAUCHU M. et REVILLARD J.P. : Quelques aspects étiologiques du cancer primitif du foie chez l'adulte. A propos de 50 observations. Arch. Mal. App.Dig., 52, 1963, p. 1230.
- 27) GRENIER J. et ISIDOR P. : Hépatome et cirrhose pigmentaire. Sem. Hôp. Paris, Path. et Biol., 32, 1956, p. 314-316.
- 28) GUICHARD A. et TOMMASI M. : Cancer primitif du foie avec cirrhose et hémochromatose. Journ. Méd. Lyon, 38, 1958, p. 377-386.
- 29) HADDOW A. et HORNING E.S. : On the carcinogenicity of an Iron Dextran Complex. J. Nat. Cancer. Inst, 24, 109.
- 30) HURST P.S., KAKULAS B.A. et WALTERS H.N. : Hepatoma developping in treated hemochromatosis. Report of a case. Med. J. Aust., 48, 1961, p. 18-21.
- 31) KLEPPING Cl., CABANE F. et CORTET P. : Considérations anatomo-cliniques et génétiques concernant les hémochromatoses primitives et secondaires. A propos de 20 observations. Méd. dans le monde, 40, n° 3, sept. 1964, p. 119.
- 32) LAMACHE A. et BOURREL M. : Les surcharges sidériques en pathologie hépatique. Sem. Hôp. Paris, Path. et Biol., 34, 1958, p. 857.
- 33) LAMOTTE M., BERNIER et OUDEA P. : Etude anatomique du foie dans les dénutritions sévères. Sem. Hôp. Paris, 53, 1965, p. 3098-3107.
- 34) LAMOTTE M., MARTIN E. et KLEINKNECHT D. : Les pigments hépatiques de l'hémochromatose. Etude histologique de 20 cas. La Presse Méd., 55, 1964, p. 3361-3366.
- 35) LANGERON : Cancer du foie développé sur cirrhose pigmentaire. Journ. des Sci. Méd. de Lille, 5 déc. 1960, p. 672.
- 36) LEGENDRA B. : Contribution à l'étude des rapports entre la cirrhose pigmentaire associée à un cancer primitif du foie et l'hémochromatose. Thèse Paris, 1962, n° 1304.
- 37) LETULLE M. : Note sur 30 observations de cirrhose hypertrophique pigmentaire non diabétique. Bull. Méd. Soc. Méd. Hôp. Paris, 14, 1897, p. 205.

- 38) MAC DONALD R.A. : Cirrhosis and primary carcinoma of the liver. New Engl. J. Med., 255, 1956, p. 1179.
- 39) MAC DONALD R.A. : Idiopathic hémochromatosis. Arch. Int. Med., 107, 1961, p. 606.
- 40) MAC FADZEAN A.J.S. et YEUNG TSE TSE : Hypoglycemia in primary carcinoma of the liver. Arch. Int. Med., 98, 1956, p. 720.
- 41) MILIAN : Adénome du foie avec cirrhose pigmentaire. Société d'Anato., mars 1897.
- 42) MIROUZE J. et coll. : Hépatome malin au cours de l'hémochromatose. A propos de deux observations. Montpellier Méd., 105, n° 2, sept. oct. 1962, p. 106.
- 43) MONGENA H.G., OLIVA H. et AROCA J.M. : La cirrhose hépatique comme facteur possible prénéoplasique. Arch. Mal. App. Dig., 1963, p. 1231-1232.
- 44) MORIN G. et JOUVE R. : Techniques d'exploration du foie. Encycl. Méd. Chir., Radiodiagnostic, App. Digestif, p. 33.505 A 10.
- 45) NASH H.L. et KANG D.T. : Carcinoma of the liver, hemochromatosis and polychtemia. A case report. J. Iowa Med. Soc., 52, 91, 1962, p. 789.
- 46) NINARD B. : Tumeurs du foie. Le François Edit. Paris, 1950.
- 47) ORCEL L. : Les cancers primitifs du foie, étude anatomo-pathologique. Rev. du Prat., 8, n° 6, 1958, p. 581-596.
- 48) PALACIO J., SANCHEZ B. et BORREGA J.L.G. : Cancer primitivo de higado y hemochromatosis. Prensa Med. Argentina, 49, n° 15, avril 1962, p. 837-841.
- 49) PAYET M. : Cirrhose et cancer primitif du foie. Rev. du Prat., 8, n° 6, 1958, p. 629-631.
- 50) PAYET M., CAMAIN R. et PENE P. : Le cancer primitif du foie, étude critique à propos de 200 cas. Rev. Int. d'hépatol., 6, 1956, p. 1-86.
- 51) PLAUCHU et coll. : Réflexions à propos de l'anatomie pathologique des hémochromatoses. Med. dans le Monde, 40, n° 3, sept. 1964, p. 115-119.

- 52) PLAUCHU M., GIRARD M. et REVILLARD J.P. : Constatations anatomo-pathologiques à propos de 50 observations de cancers primitifs du foie. Arch. Mal. App. Dig., 1963, p. 1308.
- 53) PLAUCHU M. et GIRARD M. : A propos de 28 cas de cancers primitifs du foie. Les relations cancer-cirrhose. Journ. Méd. Lyon, 1960.
- 54) RAUBER G. : Hémochromatose et cancer primitif du foie. Annales d'anat. Path., 2, 1957, p. 89-99.
- 55) RICHIER M.C. : Etiologie des cancers primitifs du foie. Arch. Mal. App. Dig., 52, 1963, p. 1228.
- 56) RICHIR Cl., BONFILS S. et SORS C.H. : Etude des lésions du parenchyme extra-tumoral dans 13 cancers primitifs et 20 cancers secondaires du foie. Congrès des anatomo-pathologistes de langue française, Strasbourg, mai 1957.
- 57) RICHIR Cl. : Les cancers expérimentaux du foie. Rev. du Prat., 8, n° 6, 1958, p. 577-580.
- 58) RICHMOND H.G. : Introduction of sarcoma in the rat by an Iron Dextran Complex. Scot. Med. J., 2, 169.
- 59) ROBINSON C.E.G., BELL D.N. and STURDY I.H. : Possible association of malignant neoplasm with Iron Dextran Injection. Brit. Med. J., 2, 648.
- 60) ROSENTHAL S.R. : Hemochromatosis and primary carcinoma of the liver. Arch. of Path., 13, 1932, p. 88-105.
- 61) ROULET F.C. : De la cirrhose au cancer primitif du foie. Rev. Méd. de la Suisse Romande, 81, 1961, p. 621-641.
- 62) SABOURIN C.H. : Recherche sur l'anatomie normale et pathologique de la glande biliaire de l'homme. Félix Alcan Edit., Paris 1888.
- 63) SHELDON J.H. : Hemochromatosis. Oxford University Press. London, 1935.
- 64) STAUFFER M., BUTT R. et DOCKERTY M. : Hemochromatosis, clinical features and methods of diagnosis in 27 cases. Gastroenterology, 27, 1954, p. 31.
- 65) THERET C. : Les cancers hépatiques et expérimentaux. Etude des influences hypothalamo-hypophysaires. Rev. Int. d'hépat., 1962, p.1.

- 66) TRAISSAC J. : La cirrhose pigmentaire. Rev. du foie, 5, 1946, p. 531.
- 67) VACHON A. et coll. : A propos d'une nouvelle observation de cancer primitif du foie greffé sur une hémochromatose idiopathique familiale. J. Med. Lyon, 44, n° 1041, oct. 1963, p. 1521.
- 68) VARAY A. : Les formes explosives de cancérisation des cirrhoses du foie. Rev. Int. d'hépat., 1964, p. 289.
- 69) WARTER J. et WEILL J.P. : Diagnostic biologique des hémochromatoses. Rev. du Prat., 8, 1958, p. 3009.
- 70) WARREN S.H. et DRAKE W.L.Ja : Primary carcinoma of the liver in hemochromatosis. Am. J. Path., 27, 1951, p. 573.
- 71) WINTERNITZ M.C. : Primary carcinoma of the liver. John Hopkins Hosp. Rep. t.XVII, 1916, p. 143.

